

Università degli Studi di Pisa



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Tesi di specializzazione
Scuola di specializzazione in Geriatria

Effetti della terapia
dello scompenso cardiaco acuto
sulla funzione renale nel paziente anziano

Relatore:
Chiar.mo Prof. F. Carmassi

Candidato:
Dr. Alessandro Brunini

Anno Accademico 2009/2010

Indice generale

Introduzione	1
Marcatori di funzione renale.....	10
Effetti della terapia	15
Nitroderivati	15
Diuretici.....	20
Morfina e Ace-inibitori.....	25
La sindrome cardio-renale.....	27
Scopo della tesi	33
Materiali e Metodi.....	34
Risultati	40
Conclusioni	44
Bibliografia	53

Introduzione

Negli Stati Uniti si stima che 4,9 milioni di persone siano trattate per insufficienza cardiaca e che i nuovi casi diagnosticati ogni anno siano 550.000; la prevalenza aumenta drasticamente con l'età, verificandosi nell'1-2% delle persone con età compresa tra i 45 e i 54 anni e fino al 10% dei soggetti con età superiore a 75 anni. Circa l'80% di tutti i ricoveri per insufficienza cardiaca avviene in pazienti con età superiore a 65 anni; per questo motivo negli USA l'insufficienza cardiaca rappresenta la principale diagnosi di dimissione nei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, con una media di ricovero di 5,3 giorni₁.

In Italia l'analisi dei casi ospedalieri dimessi nel 2003 mostra la presenza di 211.183 ricoveri per insufficienza cardiaca, che corrispondono all'1,6% del totale dei ricoveri effettuati in tutte le discipline (12.818.905). In termini di giorni di degenza, l'insufficienza cardiaca assorbe invece il 2,6% di tutte le giornate di degenza erogate, sia in regime ordinario che in day hospital, che ammontano complessivamente a 78.450.940.

Considerando i soli ricoveri effettuati in regime ordinario nel 2003, risulta che la degenza media per insufficienza cardiaca è sensibilmente più alta rispetto alla degenza media della casistica trattata in tutte le discipline, incluse riabilitazione e lungodegenza (9,7 vs 7,4 giorni). Questa differenza permane nei ricoveri per acuti: 9,3 giorni di degenza media per insufficienza cardiaca (diagnosi principale) vs 6,7 giorni per tutti i ricoveri in reparti per acuti. In particolare per gli ultrasessantacinquenni la degenza media si attesta

a 9,4 giorni per i dimessi con insufficienza cardiaca vs 8,6 giorni per tutti gli anziani dimessi da reparti per acuti, esclusi i casi di decesso durante il ricovero.

La più lunga degenza media rilevata per i dimessi con insufficienza cardiaca non è solo imputabile alla tipologia (ordinaria o per acuti) di attività ospedaliera, ma è da attribuire alla peculiare “fragilità” della popolazione con scompenso cardiaco, trattandosi di persone anziane, spesso affette da patologie croniche concomitanti, che possono determinare l’allungamento della durata della degenza³.

Se in questa casistica si identificano le principali categorie di diagnosi secondaria nei dimessi con insufficienza cardiaca si rileva che l'insufficienza renale cronica accompagna lo scompenso cardiaco nel 2,3% dei casi, e l'insufficienza renale acuta nel 1,0% dei casi.

La tendenza all’aumento di morbidità e mortalità può essere spiegata in parte dall’invecchiamento generale della popolazione, ed in parte dal miglioramento di sopravvivenza registrato nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari. L’insufficienza cardiaca ha un enorme impatto economico sul sistema sanitario a causa dei costi diretti, dell’invalidità e della perdita di capacità lavorativa ¹⁻².

La percentuale di mortalità annua varia a seconda del tipo di popolazione presa in esame, della gravità clinica e della terapia farmacologica attuata, oltre che delle eventuali co- patologie: i dati oscillano dal 2,3% dei pazienti arruolati negli studi clinici controllati, al 19% dei registri ospedalieri⁴.

La riduzione della funzione renale è un fattore prognostico negativo indipendente nei pazienti con scompenso cardiaco; tale fattore è però in alcuni studi spesso mal valutabile poiché è sotto-rappresentato. La maggior parte dei dati al riguardo derivano da studi che includevano gruppi selezionati di pazienti, sia per quanto riguarda la patologia cardiaca (scompenso cardiaco esclusivamente sistolico, eziologia prevalentemente ischemica), che la malattia renale (esclusi i soggetti con livelli di creatininemia superiore a 2-2,5 mg/dL), oltre che per la netta prevalenza di soggetti di sesso maschile. Nonostante gli evidenti limiti metodologici, in particolare il tipo di casistica assai lontana dalle caratteristiche tipiche dei pazienti affetti da scompenso, da ciascuno di questi studi è emerso un dato comune: una correlazione significativa e inversamente proporzionale tra funzione emuntoria e mortalità per tutte le cause.

Ad esempio l'analisi dello studio SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) Prevention Trial e SOLVD Treatment Trial, ha sottolineato come la GFR fosse un'importante determinante nella sopravvivenza dei pazienti⁵.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati provenienti da 4,228 soggetti arruolati nel Prevention Trial (pazienti con scompenso cardiaco sistolico ancora asintomatici) e da 2,569 pazienti sintomatici arruolati nel Treatment Trial. Nello studio originale i due gruppi di pazienti erano randomizzati ad Enalapril e placebo. Tra i criteri di esclusione una FE superiore o uguale a 35% e valori di creatininemia superiori a 2,0 mg/dL.

Dai risultati dell'analisi è emerso che soggetti con insufficienza renale “moderata” (definita a priori come CrCl, calcolata con metodo Cockcroft, < 60 ml/min), rispetto a soggetti con GFR conservato, erano generalmente più anziani e in classe funzionale NYHA più avanzata. Inoltre, nel Prevention Trial, i soggetti con insufficienza renale moderata andavano incontro più frequentemente a morte per tutte le cause (22,1% vs. 13,6%), a morte per insufficienza cardiaca (7,5% vs. 3,7%), a morte e/o ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco (30,7% vs. 20,4%) rispetto a soggetti con funzione renale mantenuta ($p < 0,001$). Dati sovrapponibili sono emersi anche dal Treatment Trial: mortalità per tutte le cause (47% vs. 32,9%), morte per insufficienza cardiaca (24,1% vs. 15,6%), morte e/o ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco (61,8% vs. 48,5%), ($p < 0,001$). In un'analisi multivariata, con correzione per gravità di malattia, comorbidità e terapia farmacologica di base, l'insufficienza renale moderata rimaneva indipendentemente associata ad aumentata mortalità per tutte le cause, morte per scompenso cardiaco sistolico e morte e/o ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco. La forza statistica dell'associazione tra insufficienza renale ed end points primari è rimasta invariata anche dopo correzione per terapia con Calcio-antagonisti, livelli basali di potassiemia, terapia con diuretici ed eventuale interruzione della terapia con ACE-I. Da quanto detto emerge che un'adequata funzione renale è fondamentale nel ritardare la progressione della disfunzione ventricolare sia asintomatica che moderatamente sintomatica (classe NYHA II-III).

I risultati dello studio SOLVD mostrano come l'insufficienza renale rimanga un fattore di rischio indipendente nonostante correzione per la severità di malattia e per le patologie concomitanti: l'insufficienza renale non è un semplice marcatore di quadri clinici più gravi, bensì un fattore causale di primaria importanza nella progressione della disfunzione ventricolare sistolica.

Hillege e coll. Hanno valutato la GFR (calcolato mediante Cockcroft) [83] nello studio PRIME-II (The Second Prospective Randomized study of Ipobamine on Mortality and Efficacy): i dati hanno evidenziato che in pazienti con scompenso cardiaco avanzato la velocità di filtrazione glomerulare si colloca come il più importante indicatore di mortalità₆.

Gli stessi autori hanno condotto un'analisi sullo studio CHARM-Overall (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) che ha arruolato 2,680 pazienti con scompenso cardiaco suddivisi in tre distinte popolazioni: pazienti con frazione di eiezione >40% (CHARM- Preserved), pazienti con frazione di eiezione ≤40% e trattati con un ACE-I (CHARM-Added), pazienti con frazione di eiezione ≤40% e non trattati con un ACEI-I a causa di una pregressa intolleranza (CHARM-Alternative). In questo studio come parametro di funzione renale è stato usato il GFR calcolato mediante la formula MDRD₇₋₈. I pazienti sono stati quindi suddivisi in quintili in base al valore di GFR: > 90; 89,9-75,0; 74,9-60; 59,9-45,0; < 45,0 ml/min/1.73 m² BSA. In base ai risultati dell'analisi, l'insufficienza renale, definita come GFR<60.0 mL/min per 1.73 m² di

superficie, è risultata comune in pazienti con scompenso cardiaco: su 2,680 pazienti, 966 mostravano una GFR inferiore a 60 ml/min/m². Più precisamente, la percentuale di pazienti con GFR < 60 ml/min/m² era del 36% in totale; del 42,6% nel CHARM-Alternative; del 33,0% nel CHARM-Added; del 34,7% nel CHARM-Preserved.

Da questi risultati appare evidente che la funzione renale, stimata in base al GFR, è strettamente correlata alla prognosi: dopo un follow-up medio di 34,4 mesi è rilevabile una correlazione prognostica negativa “a scalini” secondo quintili decrescenti di funzione renale; tali risultati supportano che la riduzione della funzione emuntoria è un fattore di rischio per mortalità indipendente dalla riduzione della frazione di eiezione⁹.

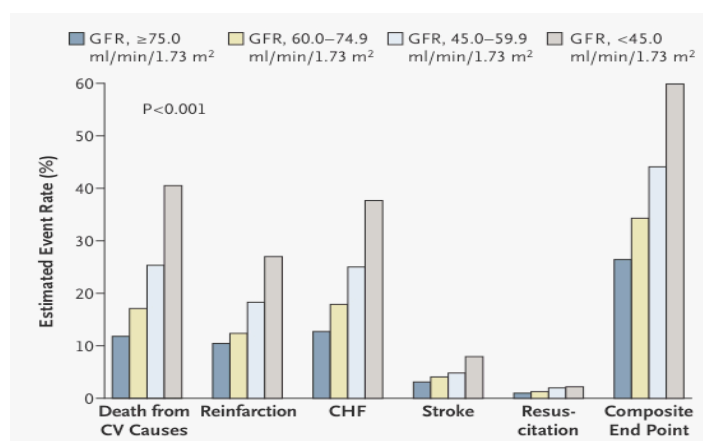
Una valutazione sulle implicazioni tra insufficienza cardiaca e renale è stata effettuata nell’ambito dello studio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)¹⁰, che ha esaminato 14,527 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da scompenso cardiaco: da questo studio è emerso che circa un terzo dei pazienti arruolati aveva una GFR inferiore a 60 ml/min (calcolata mediante MDRD), confermando l’impatto prognostico negativo dell’insufficienza renale sullo scompenso cardiaco.

È stato calcolato il GFR secondo la formula MDRD e rilievo di creatininemia circa 4,9 giorni dall’infarto miocardico. I pazienti sono stati classificati in base ai livelli di GFR in 4 categorie: < 45.0, 45- 59.9, 60.0-74.9, ≥75 ml/min/1,73 m² BSA.

Da questa categorizzazione era possibile rilevare che nonostante

l'esclusione di tutti i pazienti con livelli di creatininemia superiori a 2,5 mg/dL, il 33,6% dei soggetti mostrava livelli di GFR compatibili con la diagnosi di insufficienza renale¹¹, dimostrando la scarsa sensibilità della creatininemia per la valutazione di funzione renale in questi soggetti.

La GFR calcolata ha confermato l'esistenza di una relazione tra grado di insufficienza renale e mortalità per tutte le cause ed end-point combinato di morte per cause cardiovascolari, recidiva di infarto, scompenso cardiaco, ictus e arresto cardiaco (follow-up 3 anni): la mortalità per tutte le cause a 3 anni risultava essere del 14,1% nel gruppo con $GFR \geq 75$ ml/min/1,73 m² BSA, del 20,5% nel gruppo con GFR 60.0-74.9 ml/min/1,73 m² BSA, del 28,9% nel gruppo con GFR 45.0-59.9 ml/min/1,73 m² BSA, del 45,5% nel gruppo con $GFR < 45$ ml/min/1,73 m² BSA. Le percentuali per l'end point combinato erano: 26,5%, 34,3%, 44,1%, 59,9% rispettivamente. Questo studio ha inoltre confermato che l'aumento del rischio correlato all'insufficienza renale si applica già a partire da livelli di malattia di grado lieve (insufficienza renale di grado 3, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² BSA).



Tratto da: Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD,

Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. - Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351:1285-1295

La contrazione della funzione emuntoria che si sviluppa nell'ambito della degenza ospedaliera è risultato, in alcuni studi, un fattore prognosticamente negativo.

McAlister e Coll.¹², hanno analizzato le implicazioni prognostiche dell'insufficienza renale nel paziente con insufficienza cardiaca. In questo studio venivano selezionati 754 pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato (NYHA II-III), sia sistolico che diastolico, anche di eziologia non ischemica, oltre ad una significativa percentuale di soggetti di sesso femminile, senza criteri di esclusione riguardanti la creatininemia. I risultati confermavano quelli degli altri lavori: infatti durante un follow-up medio di 926 giorni, il 37% dei pazienti è deceduto; la sopravvivenza dell'intera coorte a 1, 2 e 5 anni era rispettivamente del 73%, 57% e 26% e significativamente associata alla clearance della creatinina (anche dopo correzione per tutti gli altri fattori prognostici quali l'età, il sesso, la classe funzionale NYHA, la disfunzione diastolica, la terapia con beta-bloccanti, spironolattone, vasodilatatori, ACE-I).

In particolare è emerso che per ogni 1 ml/min/m² di riduzione del GFR la mortalità aumentava dell'1%.

Lo studio di Gottlieb et al.¹³ ha arruolato pazienti con insufficienza cardiaca classe II-III NYHA; in 1/3 dei pazienti sarebbe stato rilevato un innalzamento dei livelli di creatininemia del 20% rispetto ai valori rilevati al momento del ricovero. L'aumento assoluto di creatinina sierica di 0.3 mg/dL

rispetto all'ingresso è risultato correlato alla mortalità a breve termine e al prolungamento della degenza di ≥ 10 giorni.

Un'analisi condotta da Smith et al ha confermato che per modesti innalzamenti di creatininemia₁₄ la mortalità a breve termine aumentava in maniera significativa.

Da Silva et al hanno analizzato la GFR in 1216 pazienti con scompenso cardiaco cronico evidenziando una correlazione tra peggioramento della prognosi per lo scompenso e deterioramento della funzione renale₁₅; inoltre è stato evidenziato un nuovo dato: il miglioramento della funzione renale nell'arco di un follow-up a breve termine (6 mesi) è predittivo di una migliore prognosi cardiovascolare. Se infatti la mortalità a 6 mesi risultava aumentata nei soggetti che andavano incontro ad un peggioramento della funzione renale (aumento di ≥ 0.3 mg/dL di creatininemia), coloro i cui livelli di creatinina si riducevano della stessa entità andavano incontro ad una prognosi migliore, anche correggendo per età, sesso e classe NYHA. Questo dato, uno dei primi riportati in letteratura, suggerisce l'esistenza di una relazione prognostica tra scompenso cardiaco e insufficienza renale, ma anche di un possibile miglioramento degli outcome cardiovascolari in relazione al miglioramento della funzione renale.

Marcatori di funzione renale

I parametri di laboratorio, presi in considerazione per la correlazione prognostica della funzione renale sull'outcome di pazienti affetti da scompenso cardiaco, variano da studio a studio e sono rappresentati dalla creatininemia, dall'azotemia e dall'eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate).

Nonostante la sua utilità, data la semplicità di esecuzione, il rilievo della creatininemia non può essere considerato un metodo del tutto soddisfacente per valutare la funzione emuntoria.

La Creatinina è un prodotto del metabolismo della creatina ed è prodotta in rapporto alla massa muscolare e alla dieta. Inoltre viene secreta dalle cellule del tubulo prossimale renale, oltre che filtrata dal glomerulo, per cui la clearance della creatinina sovrastima la funzione renale.

La sensibilità della creatininemia come marcatore di insufficienza renale, soprattutto negli stadi iniziali, è molto bassa¹⁶.

Data la sua relazione non lineare con il GFR (fig. 1), la creatininemia ha lo svantaggio di rimanere entro i limiti della normalità a fronte di riduzioni di oltre il 50% del patrimonio nefronico. Ciò significa che il raddoppiamento della creatininemia (ad esempio da 0.6 a 1.2 mg/dL), potrebbe indicare la perdita di più della metà della massa renale funzionante, pur rimanendo entro i limiti della normalità.

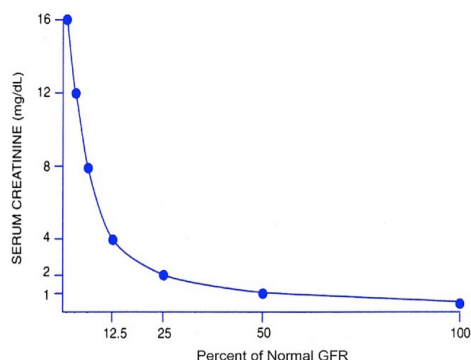


Fig. 1

Inoltre la creatininemia dipende dall'età, dal sesso dalla razza, e dalla massa muscolare che tende a declinare con l'età¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹. Per questo motivo nella popolazione di soggetti anziani un valore di creatininemia entro i limiti della norma potrebbe essere legato ad una ridotta massa muscolare, mascherando una coesistente riduzione della funzione renale: la creatininemia, pertanto, sottostima la disfunzione renale soprattutto in donne e anziani²⁰⁻²¹.

Un recente studio condotto su un'ampia casistica di soggetti di età superiore a 65 anni, ospedalizzati per infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, si era posto l'obiettivo di valutare il valore predittivo di quattro differenti indicatori di funzione renale in relazione alla mortalità per tutte le cause, dopo un follow up medio di 1 anno. In particolare sono stati messi a confronto: SUN (serum urea nitrogen), creatininemia, eGFR calcolata con formula MDRD e con formula MCQ (Mayo Clinic Quadratic equation)²²⁻²³. Da questo studio era emerso che, sia l'azotemia (SUN) che gli altri indicatori di funzione renale presi in considerazione (creatininemia, eGFR calcolati con le formule MDRD e MCQ), mostravano una correlazione lineare con la mortalità ad 1 anno, ma azotemia e eGFR (calcolato mediante formula MCQ)

risultavano i migliori predittori di rischio.

In particolare è emerso che un aumento di 5 unità di SUN (espressa in mg/dL) si associava ad un aumento del 7% di mortalità nei soggetti con scompenso cardiaco (del 3% nei soggetti con infarto miocardico).

La correlazione tra mortalità e eGFR calcolato con formula MDRD, invece, mostrava una curva ad andamento sigmoidale: la formula MDRD non era pertanto sufficientemente accurata nell'identificare un aumentato rischio di mortalità nei pazienti con $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; è ipotizzabile che ciò sia la conseguenza di una sovrastima del GFR reale in una popolazione di soggetti anziani.

L'urea deriva dal catabolismo delle proteine assunte con la dieta e dal turn-over proteico. In Europa viene dosata l'intera molecola, mentre negli Stati Uniti si dosa abitualmente la componente azotata, detta BUN (Blood Urea Nitrogen) o SUN (Serum Urea Nitrogen), che corrisponde a circa la metà dell'azotemia ($28/60$ o 0.446). Nonostante le difficoltà legate al calcolo del GFR, la maggioranza dei lavori si è basata essenzialmente su indicatori "creatinine-based" per la stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco (e in generale con patologia cardiovascolare), sottovalutando il ruolo di un indicatore, come l'azotemia, che riflette non solo la filtrazione glomerulare, ma anche lo stato volêmico del paziente e che risulta particolarmente utile nei soggetti anziani.

Sono molti i lavori che hanno dimostrato una correlazione migliore tra i livelli di azotemia, rispetto a quelli della creatininemia, e gli esiti in termini

di mortalità/riospedalizzazione²⁴.

Fonarow e Coll. hanno recentemente dimostrato una correlazione tra un'importante aumento dei livelli di SUN (≥ 43 mg/dL o ≥ 15.4 mmol/L) e la mortalità intraospedaliera in pazienti con scompenso cardiaco acuto¹²². In un'ampia coorte di circa 33,000 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco avanzato (registro ADHERE), elevati livelli di SUN (> 43 mg/dL) hanno costituito il singolo predittore più efficace per mortalità e riospedalizzazione²⁵.

Approssimativamente, dal 40 al 50% dell'urea filtrata, viene riassorbita a livello del tubulo renale prossimale, grazie ad una modalità di trasporto guidata dal riassorbimento del sodio e dell'acqua libera. Si tratta di un processo passivo, per cui un aumento del riassorbimento di sodio e di acqua, come si verifica nello scompenso cardiaco, provoca un aumento parallelo del riassorbimento di urea. La ridotta escrezione dell'urea e l'aumento dell'azotemia che ne consegue, pertanto, non riflettono esclusivamente un calo della GFR e per questo motivo non si associano ad un corrispondente aumento della creatininemia²⁶.

In ultima analisi sia l'azotemia che il rapporto BUN/creatininemia si sono rivelati essere due importanti predittori di mortalità per tutte le cause in pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco. Gli Autori hanno ipotizzato che creatininemia e eGFR siano indicatori accurati di funzione renale in condizioni di stabilità emodinamica. In condizioni di instabilità, come nel caso di riacutizzazione di scompenso cardiaco, BUN e il

rapporto BUN/creatininemia sarebbero invece indicatori prognostici migliori, in quanto incorporano l'effetto cumulativo di più meccanismi diversi tra loro e convergenti, come le alterazioni emodinamiche che portano all'ipoperfusione renale e le alterazioni neuro-ormonali, anch'esse strettamente associate all'alterata perfusione renale²⁷⁻²⁸ oltre che alla progressione della disfunzione ventricolare sinistra²⁹.

Alla vasocostrizione arteriolare renale contribuiscono, infatti, sia il sistema Renina Angiotensina Aldosterone³⁰, che le catecolamine circolanti³¹ e l'endotelina-1³²⁻³³, con il risultato finale di una riduzione della perfusione renale che provoca ritenzione idrosodica e quindi aumentato riassorbimento di urea. Oltre a ciò, gli elevati livelli di vasopressina nello scompenso cardiaco promuovono il riassorbimento di urea da parte del dotto collettore a livello midollare, grazie a specifici trasportatori recettori V2- dipendenti³⁴⁻³⁵.

Il risultato finale è, come già detto, un riassorbimento selettivo di urea, non accompagnato da un concomitante riassorbimento di creatinina, il che porta ad un aumento del rapporto BUN/creatininemia.

Questi meccanismi neuro-ormonali sono amplificati dalla deplezione di volume indotta dai diuretici che provoca l'ipoperfusione renale³⁶. Molti studi fisiopatologici hanno infatti sottolineato l'impatto dei diuretici nell'amplificazione dell'attivazione neuro-ormonale ed è pertanto ipotizzabile che un aumento dell'azotemia possa identificarsi come marcatore prognostico avverso nell'ambito di pazienti sottoposti a terapia diuretica ad alto dosaggio.

Effetti della terapia

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco acuto è cambiato poco negli ultimi 15 anni³⁷. Le terapie tradizionali sono rappresentate da nitrati e diuretici riservando l'uso di inotropi solo ai casi di shock cardiogeno.

L'obiettivo della terapia durante la fase acuta dello scompenso cardiaco dovrebbe focalizzarsi sull'identificazione e il trattamento delle cause scatenanti (es. ischemia, polmonite, fibrillazione atriale...), sul miglioramento dei sintomi, sulla stabilizzazione emodinamica, sul raggiungimento di uno stato euvolemico, sull'ossigenazione e sul supporto ventilatorio.

Nitroderivati

Alterazioni emodinamiche, con pressione arteriosa spesso elevata, sono spesso presenti nei pazienti con scompenso cardiaco acuto. I nitroderivati offrono il vantaggio di ridurre in maniera significativa il precarico, il postcarico, e di ridurre la pressione arteriosa.

La riduzione del precarico è uno degli obiettivi primari poiché riducendo il ritorno venoso, e quindi il volume telediastolico ventricolare, migliora il quadro clinico riducendo la dispnea. Il farmaco più efficace e rapido utile a questo scopo è la nitroglicerina³⁸⁻³⁹. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità della nitroglicerina rispetto ai nitrati e alla morfina nella riduzione del precarico, nel miglioramento dei sintomi e nella sicurezza³⁸⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴². La nitroglicerina presenta inoltre il notevole vantaggio di

una breve emivita, quindi, nel caso in cui, durante un trattamento, si sviluppasse ipotensione severa, è sufficiente sospendere il trattamento per avere una rapida normalizzazione (5-10 minuti) dei valori pressori.

Per ottenere una riduzione del precarico è sufficiente somministrare NTG sublinguale, ripetibile ogni 5 minuti, mentre l'uso endovenoso di NTG offre il vantaggio di ridurre in maniera significativa anche il postcarico⁴³⁻⁴⁴. Vari autori hanno dimostrato che al dosaggio di 10-20 mcg/min i nitrati possono essere usati come singolo farmaco nel trattamento dell'edema polmonare cardiogenico. Sfortunatamente molti medici non hanno familiarità nell'uso di così alte dosi di nitrati e tendono a sottodosarli. A tal proposito, per usare una adeguata posologia, alcuni autori consigliano di usare singoli boli di nitrati⁴²⁻⁴⁵.

Le linee guida della Heart Failure Society of America (HFSA) raccomandano l'uso di nitrati per via endovenosa per un rapido controllo dei sintomi nei pazienti con edema polmonare, ipertensione significativa, e sintomi/segni significativi di scompenso cardiaco⁴⁶.

Uno studio non randomizzato ha analizzato gli effetti della terapia ad alti dosaggi di nitroderivati somministrati per via endovenosa in pazienti con scompenso cardiaco con aumento della pressione arteriosa dimostrando che meno frequentemente si verificavano complicanze quali IOT, gestione avanzata delle vie aeree con BiPAP, ricovero in UTI⁴⁷. I nitrati riducono la pressione di riempimento ventricolare sinistra e migliorano la congestione polmonare senza compromettere lo stroke volume e senza aumentare la

richiesta di ossigeno⁴⁸.

I nitrati hanno mostrato beneficio nella gestione dell'edema polmonare acuto e, come dimostrato da alcuni autori³⁹, dovrebbero essere più efficaci dei diuretici. Questo è risultato particolarmente evidente nel quadro dell'infarto miocardico acuto⁴¹⁻⁴⁹. Altri studi hanno analizzato l'efficacia dei nitrati nel trattamento dell'edema polmonare acuto non secondario a IMA.

Un recente studio multicentrico⁴² ha confrontato un approccio basato prevalentemente sui nitrati (alte dosi di nitrati e basse dosi di diuretici) rispetto ad un altro basato sui diuretici (alte dosi di diuretici e basse dosi di nitrati), dimostrando che la prima strategia migliora più rapidamente l'ossigenazione. In questo studio la maggior parte dei pazienti mostrava un quadro di scompenso cardiaco "acuto su cronico" e solo il 14% metteva in evidenza un monvimento degli enzimi di necrosi miocardica.

Cotter et al⁵⁰ notavano che il 27% dei pazienti avevano uno scompenso di natura ischemica, mettendo in evidenza che questi pazienti, trattati con alte dosi di nitrati ne dimostravano l'efficacia superiore correlato ad un loro effetto antiischemico.

Bertini e collaboratori⁵¹ hanno analizzato i dati derivanti dal trattamento dei pazienti con edema polmonare acuto in ambito preospedaliero, in un arco di tempo di 11 anni, dal 1980 al 1991, nell'area metropolitana fiorentina. Da tali dati è emerso che i nitrati somministrati per via endovenosa hanno mostrato essere più efficaci di altri farmaci nel ridurre la mortalità anche nei pazienti ipotes.

Hollemberg⁵² prende in analisi i risultati derivanti dalla gestione dei pazienti con scompenso cardiaco acuto con nitroderivati. La maggior parte dei pazienti presenta una elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra ed una pressione arteriosa normale o alta. In questo contesto, la terapia con vasodilatatori può migliorare sia l'emodinamica che la sintomatologia. I vasodilatatori sono abitualmente somministrati con diuretici. Però l'effetto dei farmaci diuretici, durante l'edema polmonare acuto, è principalmente dovuto al loro effetto venodilatante⁵³. E va aggiunto che⁴² i diuretici possono condurre il paziente verso un peggioramento della funzione renale.

Nello scompenso cardiaco acuto la nitroglicerina somministrata per via endovenosa ha dimostrato di diminuire sia le pressioni di riempimento ventricolare destra e sinistra, sia le resistenze vascolari sistemiche oltre a un lieve aumento della frequenza cardiaca, probabilmente dovuto ad una diminuzione dello stress di parete, per la diminuzione del postcarico, per il miglioramento della ischemia miocardica, e per la riduzione del grado di rigurgito mitralico⁵⁴.

In uno studio i nitrati sono stati comparati anche al trattamento con metodi di gestione delle vie aeree avanzate. Sharon et al⁵⁵ hanno cercato di determinare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia della BiPAP (Bilevel Positive Airway Ventilation) nel trattamento dell'edema polmonare acuto confrontato ad alte dosi di nitrati. È emerso che i pazienti trattati con BiPAP mostravano più eventi avversi di quelli trattati con i nitrati. Due pazienti tra quelli trattati con BiPAP sono morti, mentre nessun decesso accadeva nel

gruppo trattato con isosorbide dinitrato. L'80% dei pazienti trattati con BiPAP ha richiesto IOT e ventilazione meccanica contro il 20% di quelli trattati con i nitrati ad alte dosi. Nel gruppo dei pazienti trattati con BiPAP, il 55% sviluppava infarto miocardico acuto, mentre questo si verificava solo nel 10% dell'altro gruppo.

Concludendo si è visto che l'85% dei pazienti trattati con BiPAP andava incontro ad eventi avversi maggiori come morte, ventilazione meccanica, infarto miocardico acuto, mentre solo il 25% dei pazienti trattati con nitroderivati presentava tali complicanze.

Inoltre dopo un'ora di trattamento la saturazione di ossigeno aumentava fino al 96 \pm 4% nei pazienti trattati con i nitrati, contro l'89 \pm 7% di quelli trattati con BiPAP.

Per tali motivi lo studio veniva prematuramente interrotto, dimostrando che alte dosi di nitrati sono più sicure e migliori rispetto alla ventilazione con BiPAP in pazienti con edema polmonare acuto severo.

Uno degli obiettivi nel trattamento dell'edema polmonare cardiogenico, come detto precedentemente, è quello di ridurre il post-carico. Molti pazienti con EPA cardiogenico hanno elevati livelli di catecolamine con conseguente marcato aumento delle resistenze vascolari sistemiche, e quindi del postcarico. La già compromessa funzione cardiaca ha quindi una ulteriore difficoltà nel ridurre una gittata efficace contro resistenze aumentate. L'uso di vasodilatatori determina riduzione del postcarico con un successivo aumento della gittata cardiaca e riduzione dell'edema interstiziale polmonare.

Un altro beneficio è quello di migliorare in questo modo la perfusione renale, che può portare ad un sostanziale aumento della diuresi prima ancora della somministrazione di diuretici⁵⁶.

Diuretici

La riduzione della congestione interstizio-alveolare è uno dei primi obiettivi nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto, ed i diuretici rappresentano la prima linea nel ridurre il sovraccarico di volume. I diuretici dell'ansa bloccano il canale sodio-potassio-cloro a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle, con conseguente aumento della escrezione urinaria di sodio e acqua, come risultato di un ridotto assorbimento di sodio, potassio, cloro e idrogeno⁵⁷.

I diuretici sono la classe di farmaci più frequentemente descritti nei pazienti anziani⁵⁸ e spesso sovrautilizzati⁵⁹.

I diuretici tiazidici lavorano in maniera sinergica con i diuretici dell'ansa inibendo il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo convoluto distale. La loro sinergia massimizza l'escrezione urinaria di sodio e acqua⁶⁰.

I diuretici antialdosteronici (es. spironolattone) antagonizzano l'aldosterone a livello del suo recettore nefronico. Ciò si associa ad una riduzione nel riassorbimento di sodio a livello del dotto collettore, con conseguente aumento della diuresi. Il maggior beneficio del loro uso nello scompenso cardiaco cronico è correlato ai loro effetti neuroormonali piuttosto che alla diuresi⁶¹ e questa classe di diuretici non è ancora stata ben analizzata nello scompenso cardiaco acuto.

Nella maggior parte dei pazienti, i diuretici riducono la congestione, con conseguente miglioramento dei sintomi. Effetti collaterali sono rappresentati da ipotensione, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale⁶². Nei pazienti con edema generalizzato, l'emodinamica sistemica è generalmente mantenuta, anche in presenza di una iniziale rapida diuresi. Determinando tale effetto diuretico nei pazienti che apparentemente hanno con sovraccarico di volume, ma che in realtà hanno un distretto intravascolare "dry", si possono determinare segni di ipovolemia. In questo modo possono comparire ipotensione e iperazotemia che sono secondari alla deplezione di volume; in questo caso la dose di diuretico andrebbe ridotta, se non abolita, idealmente prima di raggiungere questo stadio⁶³.

I diuretici sono stati considerati come la pietra angolare della terapia dell'edema polmonare acuto, sebbene esistano pochi trial che ne dimostrino chiaramente le loro efficacia⁶⁴⁻⁶⁵, e che, anzi, alcuni autori suggeriscano che essi possano produrre una deleteria attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone³⁶.

L'uso dei diuretici aumenta con l'età e circa il 40% delle persone che hanno più di 80 anni assumono terapia diuretica⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁸.

In uno studio che comprendeva 338 pazienti di età superiore ai 75 anni, lo scompenso cardiaco rappresentava l'indicazione per cui venivano prescritti. Iperensione ed edema da stasi era l'indicazione maggiormente rappresentata negli altri pazienti⁶⁶. È stato visto che l'uso nell'edema da stasi è inappropriato⁶⁹ e andrebbe riservato a quei casi refrattari a misure non

farmacologiche come l'elevazione degli arti e la compressione⁷⁰.

Questo sovrautilizzo terapeutico non è scevro da conseguenze, perché i diuretici sono la causa più comune di reazione avversa da farmaci e di interazione farmacologica⁶⁸⁻⁷¹, rappresentando in questo gruppo di pazienti il 10% delle cause di ammissione in ospedale.

Hoffman e Raynolds⁴⁰ hanno analizzato l'approccio clinico a pazienti che presentavano dispnea con diagnosi presuntiva di edema polmonare acuto cardiogenico in ambito preospedaliero. In questo caso la terapia era rappresentata da morfina, furosemide, nitroglicerina sublinguale ed ossigeno.

Il trattamento iniziale dell'edema polmonare acuto prevedeva ossigeno e vasodilatatori. La morfina era abitualmente utilizzata in questa tipologia di pazienti.

La nitroglicerina ha dimostrato di essere un agente vasodilatante più potente in grado di aumentare l'output cardiaco in quanto riduce in maniera significativa sia il precarico che il postcarico. La morfina ha mostrato di possedere meno maneggevolezza causando in alcuni casi depressione respiratoria.

La furosemide ha un duplice effetto: diuretico e venodilatatorio (in misura inferiore rispetto ai nitroderivati). In più, mentre l'effetto diuretico può essere utile in quei casi di edema polmonare acuto con sovraccarico di volume, può essere dannoso in quei casi in cui il deficit di pompa è secondario ad altre cause, come ad esempio nella sindrome coronarica acuta: l'uso della terapia diuretica in queste situazioni può più facilmente determinare effetti

avversi come ad esempio grave disidratazione.

In ambito preospedaliero è difficile distinguere la causa che sottende l'edema polmonare acuto e l'uso routinario di furosemide, in questo caso, può precipitare il paziente in un grave stato ipovolemico.

I risultati di Hoffman e Raynolds suggeriscono che in ambito preospedaliero la nitroglicerina dovrebbe essere il primo presidio da utilizzarle nella dispnea causata da edema polmonare acuto.

L'uso della furosemide è spesso difficile in ambito preospedaliero; infatti il 25% di coloro che venivano trattati con furosemide necessitavano successivamente di un precoce trattamento con fluidi reidratanti. Inoltre molti di questi pazienti sviluppavano severi effetti collaterali fra cui ipotensione dovuta all'ipovolemia e ipokaliemia. Non ci sono apparenti vantaggi terapeutici nell'uso di furosemide e il suggerimento di Hoffman e Raynolds è che questo tipo di presidio dovrebbe essere limitato all'ambito intraospedaliero, dopo una più accurata valutazione dell'equilibrio idroelettrolitico del paziente.

I diuretici producono una riduzione del precarico inibendo il riassorbimento di sodio nella branca ascendente dell'ansa di Henle, con successivo aumento della diuresi e bilancio negativo di acqua⁷²⁻⁷³. I pazienti che possono sviluppare un edema polmonare cardiogenico hanno elevate resistenze vascolari sistemiche (postcarico), pertanto la perfusione renale è diminuita⁷⁴. I diuretici inoltre hanno un significativo effetto ritardato, che va dai 45 ai 120 minuti, per produrre una diuresi efficace³⁹⁻⁷⁵. Altre complicanze

derivanti dall'uso dei diuretici sono dovute al fatto che spesso i pazienti con edema polmonare cardiogenico non hanno un sovraccarico di volume, ma piuttosto sono euvolemici o ipovolemici⁷⁴⁻⁷⁶⁻⁷⁷. L'uso di diuretici in questi pazienti può essere associato a effetti collaterali quali alterazioni elettrolitiche e ipotensione dovuta alla eccessiva diuresi⁴⁰.

Recenti studi indicano che l'uso della furosemide produce una rapida riduzione delle pressioni di riempimento del cuore destro e sinistro³⁹⁻⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸² in pazienti affetti da fasi terminali di insufficienza renale⁸⁰⁻⁸³⁻⁵⁰.

L'evidenza che supporta questo concetto è lontana però dal convincere altri autori, i quali hanno trovato che l'uso acuto di furosemide in pazienti che hanno sviluppato un edema polmonare cardiogenico è associato a effetti emodinamici avversi iniziali inclusi aumento della pressione arteriosa, tachicardia, aumento sia del precarico, dovuto ad aumento della pressione di riempimento delle sezioni destre e sinistre cardiache, sia del postcarico, con successiva riduzione della gittata⁸⁴⁻⁷⁵⁻³⁶⁻⁸⁵⁻⁸⁶. Gli effetti collaterali sembrano essere correlati ad una iniziale attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e ad un aumento del tono simpatico⁸⁴⁻⁸⁷⁻⁸⁸ che accadono immediatamente dopo la somministrazione di furosemide. Tali effetti collaterali generalmente si risolvono al termine della diuresi, ma spesso questa è ritardata in maniera significativa per la ridotta funzione renale. Questi cambiamenti emodinamici avversi possono essere ridotti somministrando altri farmaci con l'obiettivo di ridurre il precarico, come ad esempio con la nitroglicerina, o cercando di ridurre il postcarico, come ad esempio con

inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina somministrato prima della furosemide⁸⁴.

Beltrame et al³⁸ sono giunti a conclusioni simili a quelli di Hoffman e Raynolds, dimostrando che i nitrati sono superiori alla furosemide nel trattamento dell'edema polmonare acuto associato ad infarto.

Alcuni autori hanno visto⁸⁹ che non si deve perdere tempo su quelle che sono le cause che sottendono un edema polmonare acuto, tutti i pazienti che lo sviluppano devono ricevere una corretta diagnosi e il suo trattamento. Infatti i pazienti che mostrano un edema polmonare cardiogenico possono rapidamente sviluppare una insufficienza respiratoria nel caso in cui vi sia un ritardo nel riconoscimento e trattamento di questa condizione. I pazienti hanno una mortalità intraospedaliera che va dal 15 al 20%. Tali dati possono essere peggiori nel caso in cui vi sia associazione con infarto miocardico acuto o disfunzione valvolare acuta⁹⁰⁻⁹¹.

Morfina e Ace-inibitori

La morfina è stata usata come farmaco standard di riferimento per la riduzione del precarico per molti anni. Probabilmente esercita la sua azione emodinamica indirettamente, attraverso la riduzione dell'ansietà che spesso si ha nell'edema polmonare cardiogenico, con conseguente riduzione del tono catecolaminergico e successiva vasodilatazione. Recenti studi hanno dimostrato proprio questa vasodilatazione ed aumento del pool venoso, dopo la somministrazione di morfina⁹²⁻⁹³. Da segnalare che la morfina è responsabile di alcuni importanti effetti collaterali tra cui aumento delle

pressioni di riempimento del cuore destro e sinistro⁹⁴. Noto è il rischio di sviluppare depressione respiratoria: Sacchetti e collaboratori⁹⁵ hanno messo in evidenza che l'uso della morfina era associato ad elevato rischio di necessità di gestione avanzata delle vie aeree (intubazione orotracheale) nella misura di 1:5.

Gli ACE-inibitori sono efficaci nel ridurre il postcarico ed hanno anche altri effetti benefici nei pazienti con edema polmonare cardiogenico. La somministrazione di sublinguale di captopril o endovenosa di captopril o enalapril, nei pazienti con edema polmonare cardiogenico, si associa con la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche (postcarico) e nell'aumento del preload (PCWP), dello stroke volume, della gittata cardiaca⁵⁶⁻⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸. Questi miglioramenti emodinamici e soggettivi si notano tra i 6 e i 12 minuti dopo la somministrazione degli ACE-inibitori. Inoltre l'uso degli ACE-inibitori ha dimostrato di ridurre la percentuale di pazienti che vanno incontro a IOT e al ricovero in reparti di terapia intensiva⁷³⁻⁹⁷.

La sindrome cardio-renale

Le malattie cardiache e renali sono frequenti e spesso coesistono, determinando un significativo aumento di mortalità e morbidità, della difficoltà di gestione del paziente e dei costi sanitari⁹⁹⁻¹⁰⁰.

La Sindrome Cardio-Renale è stata definita come “una disfunzione combinata di cuore e rene in cui l'alterazione acuta o cronica di uno dei due organi può indurre alterazioni acute o croniche anche nell'altro”¹⁰¹.

Questa definizione è molto recente: nonostante le crescenti attenzioni ricevute, solo nel 2008 è stata organizzata una “Consensus Conference” per definire, classificare, trovare criteri diagnostici e impostare strategie di prevenzione, gestione e terapia della sindrome cardio-renale.

Per questo motivo per molto tempo sono state usate definizioni differenti, i dati epidemiologici sono stati limitati e non erano ancora stati individuati criteri diagnostici standardizzati.

Per includere la vasta gamma di disordini correlati e per tener conto della natura bidirezionale delle interazioni cuore-rene, la sindrome cardiorenale è stata recentemente classificata in 5 sottotipi che ne riflettono la fisiopatologia, la rapidità con cui la disfunzione si instaura e la natura della concomitante disfunzione dei due organi¹⁰².

1 – Sindrome Cardio-Renale acuta

2 – Sindrome Cardio-Renale cronica

3 – Sindrome Reno-Cardiaca acuta

4 – Sindrome Reno-Cardiaca cronica

5 – Sindrome Cardio-Renale secondaria

La Sindrome cardio-renale acuta (tipo 1) é stata definita come un peggioramento acuto della funzionalità cardiaca che porta a danno e/o disfunzione renale¹⁰³. È caratterizzata da un rapido deterioramento della funzione cardiaca a cui consegue un danno renale acuto o una riattivazione della disfunzione cronica.

La sindrome cardio-renale cronica (tipo 2) si riferisce ad uno scompenso cardiaco cronico che porta a progressiva insufficienza renale. Lo scompenso cardiaco cronico e l'insufficienza renale cronica frequentemente coesistono e spesso non è possibile stabilire qual è il disordine primitivo¹⁰³.

La sindrome reno-cardiaca acuta (tipo 3) è caratterizzata da una primitiva insufficienza renale (insufficienza renale acuta, ischemia renale, glomerulonefriti) che porta ad uno scompenso cardiaco acuto¹⁰³.

La sindrome reno-cardiaca cronica (tipo 4) è definita come una insufficienza renale cronica a cui consegue un progressivo danno cardiaco¹⁰⁴.

La sindrome cardio-renale secondaria (tipo 5) è caratterizzata dalla concomitante insufficienza di cuore e rene causata da malattie sistemiche, sia acute che croniche¹⁰³.

E' stato osservato come il rischio di un outcome peggiore era

indipendente dalla transitorietà o meno dell'insufficienza renale¹⁰⁵ e che anche piccoli cambiamenti della creatininemia (0,3 mg/ dL) erano correlati a aumentata mortalità¹⁰⁶.

È stato osservato che l'insorgenza di insufficienza renale in pazienti con scompenso cardiaco acuto è un fattore di rischio, per mortalità ad 1 anno, indipendente¹⁰⁷ dagli altri. L'insorgenza di disfunzione renale acuta deve suggerire al clinico un'origine prerenale del danno, e dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di scompenso cardiaco a bassa gittata e/o un aumento della pressione venosa centrale e conseguente congestione circolatoria.

Inoltre, l'insufficienza renale acuta può essere aggravata dalla somministrazione di alte dosi o, di combinazioni, di diuretici; questa classe di farmaci rappresenta infatti la principale causa iatrogena di danno renale¹⁰⁸.

La terapia dello scompenso cardiaco cronico potrebbe peggiorare la funzione renale; possono infatti contribuire all'insorgenza di questa sindrome: l'ipovolemia indotta dall'uso di diuretici, l'inibizione del Sistema RAA e l'ipotensione indotta dall'uso di vasodilatatori¹⁰⁹⁻¹⁰⁴.

Guyton aveva già descritto queste interazioni in un modello che mette in relazione la regolazione dei fluidi extracellulari, operata dal rene, e il controllo della circolazione sistemica¹¹⁰. Il modello guytoniano è sufficiente per capire i meccanismi di compenso messi in atto dall'organismo per mantenere un controllo emodinamico: l'aumento del

volume extracellulare da parte del rene e l'aumento della gittata cardiaca da parte del cuore, l'autoregolazione sistemica e la redistribuzione della gittata cardiaca, il conseguente aumento delle resistenze periferiche e la congestione venosa. Questo modello però non basta per capire l'aterosclerosi accelerata, il rimodellamento cardiaco e l'ipertrofia ventricolare che è stata osservata nelle sindromi cardiorenali severe¹¹¹.

Schrier ha posto l'attenzione soprattutto sul ruolo del rene come protagonista della regolazione del volume extracellulare¹¹². La ritenzione idrica costituisce un punto cruciale nella patogenesi dello scompenso e modeste alterazioni della funzione renale possono compromettere la capacità di mantenere la volemia entro i limiti della normalità. Secondo Schrier, il sovraccarico di volume, derivante dall'alterata regolazione da parte del rene, influenza la progressione dello scompenso cardiaco attraverso vari meccanismi. In primo luogo, l'espansione della volemia porta ad un incremento del precarico e a conseguente dilatazione delle camere cardiache.

La dilatazione della camere provoca il rilascio di peptidi natriuretici, la cui funzione è quella di ridurre l'attivazione del sistema-renina-angiotensina-aldosterone e di facilitare il mantenimento dell'omeostasi del sodio.

Il BNP viene prodotto dai fibroblasti cardiaci in conseguenza della dilatazione ventricolare e mediante l'induzione di metallo-proteasi riduce la fibrosi miocardica¹¹³. Il BNP esogeno, somministrato per infusione in

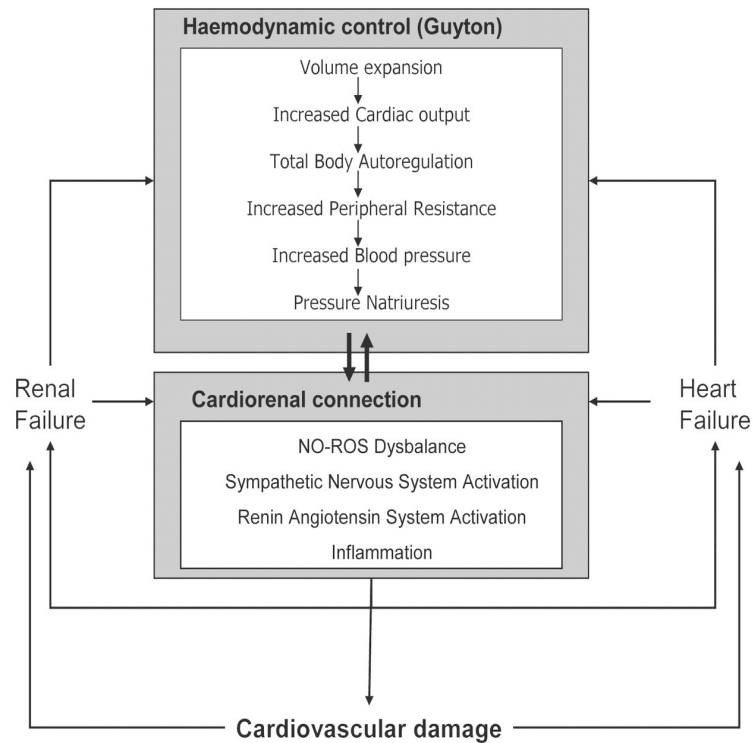
pazienti scompensati, si è dimostrato in grado di ridurre il precarico¹¹⁴.

La dilatazione degli atri da, inoltre, avvio al “riflesso di volume”: per mezzo di segnali inibitori inviati all'ipotalamo, si ha una ridotta secrezione dell'ormone antidiuretico e una significativa dilatazione delle arteriole. La ridotta resistenza delle arteriole afferenti renali fa aumentare la pressione nei capillari glomerulari con conseguente aumento della filtrazione glomerulare. Inoltre la diminuzione della concentrazione plasmatica di vasopressina riduce il riassorbimento tubulare di acqua. La combinazione di aumentata filtrazione glomerulare e ridotto riassorbimento tubulare causa l'incremento dell'eliminazione renale di liquidi. Un altro riflesso atriale, in risposta all'aumentata pressione atriale in conseguenza al sovraccarico volumetrico, è quello “di Bainbridge” che, attraverso il sistema nervoso autonomo, incrementa la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica con lo scopo di prevenire la congestione del circolo polmonare e sistemico¹¹⁵.

In pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata la natriuresi indotta dai peptidi natriuretici diminuisce¹¹⁶⁻¹¹⁷ e a questo si affianca una parallela riduzione del tono parasimpatico¹¹⁸ e un'alterata sensibilità dei barocettori arteriosi¹¹⁹. Questo fenomeno giustificerebbe anche l'elevazione dei livelli di catecolamine circolanti e l'aumentata attività a livello renale caratteristici dell'insufficienza cardiaca cronica¹²⁰.

La fisiopatologia dell'interazione cardio-renale è stata recentemente analizzata anche da Bongartz e Coll.¹²¹ i quali hanno proposto un modello

fisiopatologico che delineava le possibili interazioni tra i due sistemi a partire dal modello guytoniano.



Al centro del modello fisiopatologico proposto si ritrovano quattro fattori chiave interconnessi tra di loro: il sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAs), l'equilibrio tra Nitrossido (NO) e radicali liberi dell'ossigeno (ROS), l'infiammazione e il Sistema Nervoso Simpatico (SNS).

L'alterazione di uno di questi fattori provoca l'innescò di un circolo vizioso che porta, mediante lo sbilanciamento degli altri elementi, ad alterazioni funzionali e a danni strutturali a carico di cuore e rene.

Scopo della tesi

Il nostro intento è di valutare gli effetti della terapia nell'ambito di una popolazione affetta da scompenso cardiaco.

Dato che, come riportato in numerosi studi, l'urea è un marcatore di insufficienza pre-renale più affidabile della creatininemia, vorremmo verificare la correlazione tra uso della terapia diuretica e aumento dell'urea durante la degenza di pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

Useremo inoltre, a tale scopo, il calcolo dell'escrezione frazionale del sodio, per confermare la natura prerenale della ridotta funzione emuntoria durante la degenza.

Materiali e Metodi

Sono stati esaminati 28 pazienti (M: 14, F: 14) presso la Medicina di Urgenza Universitaria (Direttore Prof. F. Carmassi) dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana presso il presidio ospedaliero di Cisanello, ammessi in reparto con diagnosi "scompenso cardiaco" di nuova diagnosi o di una sua riacutizzazione.

Giunti in reparto i pazienti sono stati riesaminati per la diagnosi di scompenso cardiaco mediante i criteri di Framingham Maggiori e Minori

I pazienti, durante la degenza presso il reparto, sono stati valutati con metodica ecocardiocolordoppler e sono stati sottoposti ad esami ematochimici, emogas analisi ed esame delle urine.

In particolare al momento del ricovero, in 3° e 5° giornata, e in dimissione, sono stati effettuati emogas-analisi e prelievi venosi per il dosaggio di Creatininemia, Azotemia, Elettroliti e BNP e raccolta urinaria delle 24 ore per il dosaggio degli elettroliti urinari, della creatininuria e della azoturia.

In questo modo si è fatto il calcolo del GFR attraverso la clearance reale della creatinina e non mediante stime.

L'esame ecocardiografico con colordoppler è stato effettuato mediante il metodo F.A.T.E. (Focus Assisted Transthoracic Echo) eseguito dal Dr. M. Cecchini, specialista in cardiologia, mediante ecografo Esaote MyLab 25 Gold.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata con elaboratore elettronico "Powerbook G4", Processore IBM Power PC 1,33 GHz, allestito con sistema

operativo MacOSX 10.5.8, mediante suite MS Office Excel per Mac 12.0.1.

I risultati dei dati parametrici sono stati espressi come media \pm deviazione standard.

Per la comparazione delle medie è stato utilizzato il metodo statistico del “test t per dati appaiati”. Per la comparazione dell'escrezione frazionale del sodio è stato usato il metodo del Chi quadrato per dati appaiati (McNemar).

Dallo studio venivano esclusi nove pazienti per vari motivi:

1. 5 pazienti per errato inquadramento della dispnea nel dipartimento di emergenza-urgenza e in ambito preospedaliero (118) di cui: 3 sono stati poi ricoverati per una polmonite e 2 per una riacutizzazione di BPCO;
2. 2 pazienti che avevano in anamnesi lo scompenso cardiaco erano stati ricoverati: un paziente per infezione delle vie urinarie e un paziente per iperpotassiemia iatrogena;
3. Un paziente dimesso poi con la diagnosi di ipertensione polmonare;
4. Un paziente è stato escluso per la perdita di alcuni dati di laboratorio.

I 19 pazienti così reclutati (M: 9, F:10) nel nostro studio dimostravano avere una età media di 83,5 anni (\pm 7,5 anni), con una maggiore età media per il sesso femminile ($86,3 \pm 5$ anni), rispetto a quello maschile ($81 \pm 8,6$ anni).

I pazienti inquadrati dimostravano inoltre avere numerose comorbidità, come mostrato in tabella 1 e in figura 1, confermando in questo modo che spesso lo scompenso cardiaco è la via finale di alcune patologie tipiche dell'età avanzata.

Caratteristiche dei pazienti	Totale	Maschi	Femmine
Età (media e Dev. St.)	83,5 ($\pm 7,5$)	81 ($\pm 8,6$)	86,3 (± 5)
Comorbidità			
BPCO	3	1	2
Insufficienza Renale Cronica	7	6	1
Fibrillazione Atriale	8	3	5
Iipertensione arteriosa	14	7	7
Diabete Mellito	5	2	3

Tabella 1

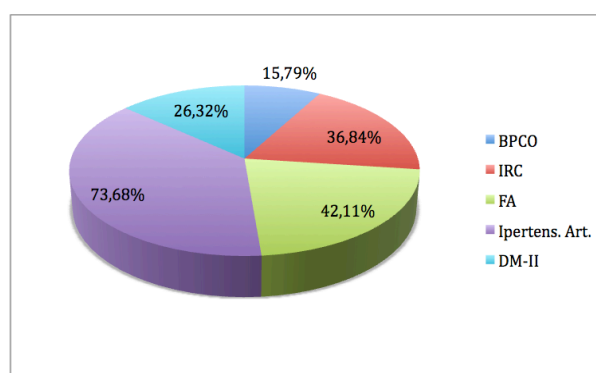


Figura 1

Dalla figura 1 nota che l'insufficienza renale cronica risultava anamnesticamente in 7 pazienti (36,84% del totale). Dai dati in nostro possesso però risulta che sui 19 pazienti ammessi, solo 5 risultavano avere una azotemia inferiore ai 50 mg/dl, e solo 6 pazienti una creatininemia inferiore agli 1,2 g/dl. Usando quindi azotemia e creatininemia, rilevati al momento dell'ammissione, il 73,7% e il 68,4% rispettivamente, aveva valori compatibili con insufficienza renale di vario grado.

I pazienti deceduti durante il ricovero sono stati quattro, il 21,05% del totale.

Come già detto, contemporaneamente agli esami ematochimici, ai pazienti ricoverati veniva effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per monitorare la diuresi e per il dosaggio degli elettroliti urinari, della creatininuria, della azoturia. In tal modo effettuavamo calcolo del GFR con la clearance della creatinina con valori reali e non mediante stime. Quindi i pazienti venivano classificati in quintili di GFR secondo le più recenti linee guida internazionali come mostrato nella figura 2.

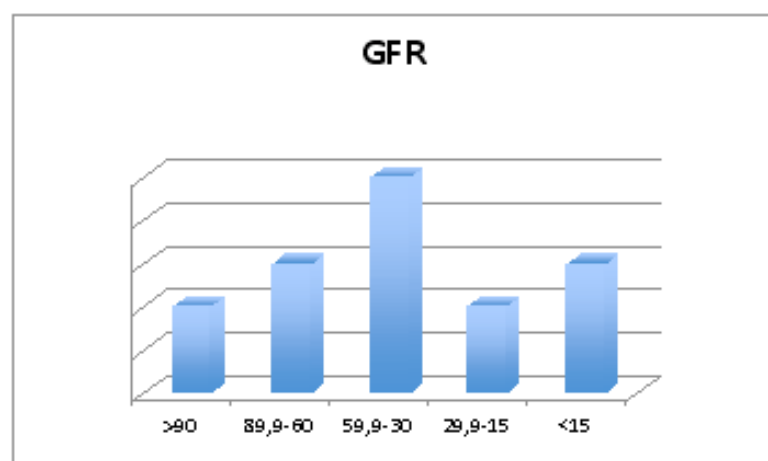


Fig. 2

Pazienti che mostravano una GFR < a 60 ml/min erano 10, il 52,63% del campione preso in esame, il 15,79% apparteneva al 2° percentile del GFR (89,9 – 60 ml/min).

Già da questi dati si è dunque osservato che la compromissione della funzione renale accompagnava, in vario grado, il 68,42% dei casi, lo scompenso cardiaco.

Sempre riguardo l'analisi dei dati si è osservato che al momento del ricovero i pazienti mostravano azotemia e creatinina medie ben al di sopra dei range di normalità essendo rispettivamente 83,53 ($\pm 45,24$) mg/dl e 1,89 ($\pm 1,1$) mg/dl,

così come il GFR medio ridotto rispetto al normale, pari a 50,24 ($\pm 37,27$) ml/min.

Considerando i criteri clinici di Framingham (Tabella 2) i pazienti sono stati rivalutati per la diagnosi clinica di scompenso₁₂₂.

Criteri Maggiori	Criteri Minori
Dispnea parossistica notturna	Edemi periferici
Ortopnea	Tosse Notturna
Turgore giugulare	Dispnea
Rantoli	Epatomegalia
Cardiomegalia	Versamento Pleurico
Edema polmonare acuto	Capacità vitale <50%
T3	FC >120 bpm
pressione venosa >16 cmH ₂ O	Riduzione ponderale >5kg con diuretici
Tempo di circolo >25 sec	

Tabella 2

Per la diagnosi di scompenso è necessaria la presenza di due criteri maggiori oppure di un criterio maggiore e due minori: tutti i pazienti arruolati soddisfacevano tali criteri.

I pazienti venivano quindi inquadrati con metodica ecocardiografica per valutare la natura sistolica o diastolica dello scompenso, e si è osservato che 5 pazienti presentavano scompenso globale (sistolico e diastolico), 7 persone scompenso diastolico, 7 pazienti scompenso sistolico, con FE<45% (Figura 3)₁₂₃.

Inoltre all'accesso in Pronto Soccorso ai pazienti veniva effettuato prelievo per il dosaggio del BNP, che è risultato essere superiore a 100 pg/dl in tutti i pazienti.

Conseguentemente possiamo affermare che i pazienti arruolati per l'analisi dei dati presentavano diagnosi compatibile di scompenso cardiaco

acuto o di una sua riacutizzazione.

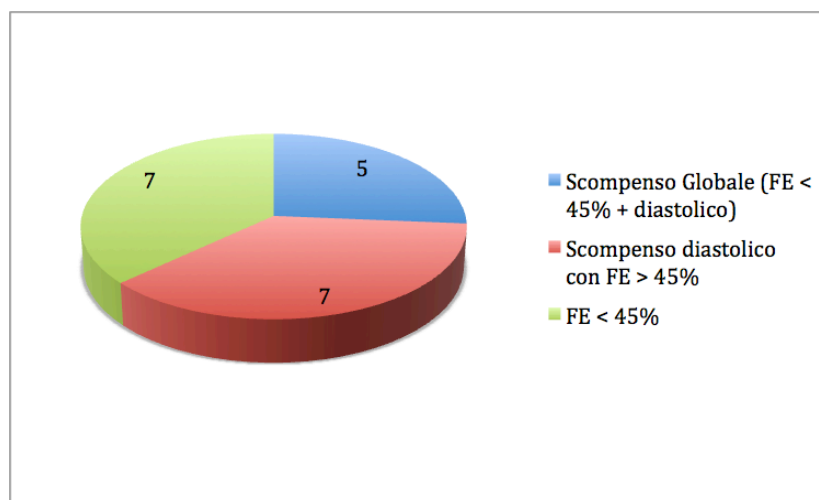


Figura 3

Risultati

I pazienti, sin dal loro accesso al sistema dell'emergenza sanitaria territoriale (118) o al Pronto Soccorso, ricevevano terapie come indicato dalle linee guida per la terapia dello scompenso cardiaco acuto, rappresentato da: diuretici dell'ansa, nitroderivati in infusione continua, ossigenoterapia ad alti flussi. In nessun caso, contrariamente a quanto indicato dalle linee guida, è stata utilizzata morfina¹²⁴.

Durante la degenza i pazienti, confermata la diagnosi di scompenso cardiaco, proseguivano la terapia sempre come indicato dalle linee guida internazionali.

I dati indicati in Tab.3 riguardano le medie relative a azotemia, creatininemia e BNP all'ammissione e alla dimissione per tutti i pazienti. Successivamente tali dati sono stati divisi in due gruppi: "dimessi" e "deceduti". Il GFR indicato nella Tabella 3 è stato rilevato in terza giornata e al momento della dimissione (l'ultimo disponibile nel caso dei pazienti deceduti), ed è stato calcolato a seguito della misurazione di creatinina urinaria effettuata dopo la raccolta delle urine nelle 24 ore.

Analisi	Tot. Pazienti (19)	Dimessi (15)	Deceduti (4)
Azotemia amm.	83,53 (\pm 45,24)	79,40 (\pm 41,84)	99,0 (\pm 60,84)
Azotemia dim.	108,58 (\pm 80,65)	92,26 (\pm 79,02)	169,75 (\pm 59,77)
Creatinina amm.	1,89 (\pm 1,11)	1,88 (\pm 1,09)	1,94 (\pm 1,37)
Creatinina dim.	2,19 (\pm 1,50)	1,82 (\pm 1,00)	3,6 (\pm 2,35)
GFR amm.	50,24 (\pm 37,37)	49,5 (\pm 36,69)	40,76 (\pm 47,18)
GFR dim.	50,15 (\pm 38,6)	57,83 (\pm 39,47)	28,50 (\pm 10,66)
BNP amm.	1308,57 (\pm 994,40)	1017,8 (\pm 748,36)	2399 (\pm 1145,15)
BNP dim.	1580,52 (\pm 1665,75)	1366,8 (\pm 1621,71)	2382 (\pm 1813,99)

Il numero di pazienti è esiguo, e pertanto i dati non permettono, in maniera accurata, un'analisi statistica relativa alla comparazione delle medie

A tale scopo abbiamo utilizzato il test t per dati appaiati.

Nel confronto fra medie, per quanto riguarda il totale dei pazienti, si è visto se vi erano differenze statisticamente significative fra l'ammissione e la dimissione per i valori di azotemia e creatinina.

Nel caso dell'azotemia si rilevava un lieve peggioramento nel totale dei pazienti che passavano da 83,53 (\pm 45,24) mg/dl a 108,58 (\pm 80,65) mg/dl. Tale differenza pur avvicinandosi alla significatività mostrava un $p=0,06$.

Anche la creatinina rilevata alla ammissione e alla dimissione nella totalità dei pazienti mostrava differenze non statisticamente significative: da 1,89 (\pm 1,1) mg/dl a 2,19 (\pm 1,5) mg/dl con $p=0,17$.

La modesta differenza del GFR, da 50,24 (\pm 37,37) ml/min a 50,15 (\pm 38,6) rilevato in tutti i pazienti dal primo campione all'ultimo disponibile, non era statisticamente significativo ($p=0,99$).

Il lieve aumento di BNP, che passa da 1308,57 (\pm 994,40) pg/dl a 1580,52 (\pm 1665,75) pg/dl non mostrava significatività statistica ($p=0,3$).

Nel confronto delle medie dei pazienti dimessi si notano differenze, tra l'ammissione e la dimissione, per i valori di azotemia, creatininemia e GFR. Queste però non hanno carattere di significatività.

Ad esempio l'azotemia media registrata al momento dell'ammissione è di 79,40 (\pm 41,84) mg/dl. Se confrontata con il valore medio registrato alla

dimissione, pari a 92,26 (\pm 79,02), si nota un lieve peggioramento della funzione emuntoria. Tale differenza non è però statisticamente significativa ($p=0,4$)

La stessa cosa si può affermare anche se paragoniamo la creatininemia dell'ingresso e dell'uscita: 1,88 (\pm 1,09) vs 1,82 (\pm 1,00), con $p=0,58$.

Anche per i valori di GFR la differenza registrata non assume valore statistico: 49,5 (\pm 36,69) vs 57,83 (\pm 39,47) ($p=0,2$).

Possiamo quindi affermare che, seppur in presenza di un campione esiguo, le differenze dei valori di funzione emuntoria registrati all'accesso e alla dimissione non avevano differenze significative e dunque un buon outcome, in questo caso la dimissione al domicilio, si ottiene mantenendo adeguati livelli di funzione emuntoria.

Le differenze registrate nei pazienti deceduti durante il ricovero, invece, si mostravano in alcuni casi statisticamente significative.

Ad esempio i valori di azotemia, già più alti rispetto al gruppo dei pazienti dimessi, erano di 99,0 (\pm 60,84) vs 169,75 (\pm 59,77): tale differenza era statisticamente significativa ($p<0,05$).

Lo stesso si può dire per i valori registrati di creatininemia: 1,94 (\pm 1,37) vs 3,6 (\pm 2,35) ($p<0,05$).

Tale differenza non si ripeteva nel confronto del GFR: 40,76 (\pm 47,18) Vs 28,5 (\pm 10,7) ($p=0,7$).

Nel tentativo di effettuare analisi più approfondite su quale fosse lo stato emuntorio del paziente, abbiamo anche effettuato il calcolo della escrezione

frazionale del sodio, in modo da avere indicazioni su eventuali stati ipovolemici come origine della insufficienza renale₁₂₅.

Analisi	Totale Pazienti (19)	Dimessi (15)	Deceduti (4)
FeNa ammissione	1,47 (\pm 1,63)	1,68 (\pm 1,76)	0,68 (\pm 1,37)
FeNa dimissione	2,21 (\pm 2,30)	2,38 (\pm 2,43)	1,37 (\pm 1,51)

Abbiamo quindi effettuato una comparazione sui pazienti che avevano FeNa superiore o inferiore all'1% al momento dell'ammissione, rispettivamente 9 e 10 soggetti, e al momento della dimissione quando si registravano 11 pazienti con escrezione frazionale superiore all'1% e 7 inferiore all'1%. Per tale analisi abbiamo effettuato il test del chi quadrato per dati appaiati, in questo caso il test di McNemar. È emerso che la differenza registrata tra l'ingresso e l'uscita non era statisticamente significativa ($p = 0,69$). Tale risultato è forse da attribuire alla esiguità del campione.

Conclusioni

I pazienti da noi reclutati sono in numero esiguo per effettuare analisi statistiche significative. Quello che si legge dai dati in nostro possesso è però utile per fare alcune considerazioni e pianificare strategie per risolvere i problemi inerenti la sindrome cardiorenale.

I pazienti che si presentano con concomitante scompenso cardiaco acuto e disfunzione renale sono un dilemma per il clinico. Cruciale è infatti trovare strategie terapeutiche che cerchino di migliorare il quadro clinico di acuzie dello scompenso cardiaco, che spesso esordisce con il quadro dell'edema polmonare, e di promettere al tempo stesso un buon outcome in termini di qualità e di quantità di vita, sul medio e lungo periodo.

La disfunzione renale è emersa come un marker critico di prognosi negativa in pazienti con scompenso cardiaco cronico, potenzialmente indipendente dalla funzione ventricolare sinistra o dalla severità dei sintomi¹²⁶.

¹²⁷.

Intervenire quindi con farmaci, indicati nel trattamento dello scompenso cardiaco ma potenzialmente nefrotossici, potrebbe peggiorare la prognosi sul medio e lungo periodo.

Lo studio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) ha messo in evidenza che solo il 9% di 118.000 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco mostrava una funzione renale normale (definita come $GFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$)¹²⁸. Quello che è emerso dall'analisi del GFR nel nostro campione mostra che il 30% circa mostrava una funzione renale normale.

L'impatto della disfunzione renale sulla mortalità, evidenziato nello studio ADHERE, era indipendente dalla funzione ventricolare¹²⁹. Pazienti con contrazione della funzione emuntoria al momento dell'arrivo in ambiente ospedaliero ricevevano alti dosaggi di diuretici ed avevano un elevato rischio di mortalità intraospedaliera o una escalation delle manovre terapeutiche (come ventilazione meccanica, agenti inotropi, ricovero in UTI, dialisi).

Tale riscontro bibliografico veniva confermato anche ai pazienti da noi selezionati che hanno ricevuto, o al momento dell'ammissione al sistema di emergenza sanitaria (118), o al Pronto Soccorso, elevati dosaggi di diuretici dell'ansa (furosemide > 80 mg ev in tutti i casi).

In particolare, nei pazienti successivamente deceduti, strategie terapeutiche rappresentate da elevati dosaggi di diuretici sin dal primo giorno di ammissione in ambiente ospedaliero, costringevano successivamente all'escalation della terapia e dei devices impiegati: CPAP, farmaci inotropi, monitoraggio continuo, trasferimento in UTI, ecc...

I dati (sia l'azotemia, che successivamente l'escrezione frazionale del sodio) indicavano che i pazienti non avevano un sovraccarico di volume. Ciò indicherebbe, come visto già precedentemente, che l'uso di farmaci senza una chiara indicazione clinica (il sovraccarico di volume), o di cui non sia noto lo stato funzionale dell'organo bersaglio (il rene), sarebbe da proscrivere, in ambito preospedaliero, o finché non sia noto lo stato volemico del paziente e la sua funzione emuntoria, come già suggerito da alcune esperienze⁶⁵⁻⁹⁵.

Per supportare questa tesi è auspicabile aumentare nel futuro la quantità

dei dati e conferirgli forza statistica.

Fonarow et al. hanno dimostrato che una BUN > 43 mg/dl e una Creatinina >2.75 mg/dl erano predittori significativi e indipendenti di mortalità intraospedaliera¹³⁰. Se pensiamo che l'azotemia media all'ammissione dei nostri pazienti era di 83,53 (+/- 45,24), e di 99 (+/- 60,84) mg/dl nei pazienti successivamente deceduti, diventa chiaro come sia indispensabile proteggere il rene piuttosto piuttosto che costringerlo alla diuresi forzata, con conseguenze negative per la funzione renale stessa.

Come chiarito anche da altri studi, il trattamento dello scompenso cardiaco può peggiorare la funzione renale. In uno studio su 412 pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco con una creatinina media alla ammissione di 1,8 mg/dl, aumenti modesti di tale valore (superiori a 0,2 mg/dl) correlavano direttamente ad una più elevata mortalità a 6 mesi¹³¹.

In un'analisi di 1002 pazienti, in terapia per scompenso, un incremento di 0,3 mg/dl di creatinina serica, correlava con un aumento della mortalità.

Il peggioramento della funzione renale durante le terapie standard per la decongestione dello scompenso cardiaco acuto, spesso conduce a un punto terminale: la resistenza alla terapia diuretica con conseguente sovraccarico di volume¹³².

La resistenza alla terapia diuretica è la incapacità, nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, a effettuare un bilancio negativo di acqua nonostante l'uso di dosi incrementali di diuretici; questo fenomeno è stato attribuito ed è stata attribuito a vari meccanismi.

Differenti strategie sono state utilizzate per cercare di determinare un deficit negativo di acqua, tra cui: infusione continua di diuretici, terapia con farmaci vasoattivi, ultrafiltrazione.

Quanto riportato in letteratura correla con quanto rilevato ai pazienti da noi reclutati e successivamente deceduti.

Nel nostro pool di 19 pazienti, il 21,05% (dato sovrapponibile a quanto riscontrato in letteratura) sono andati incontro ad exitus; proprio questo gruppo di pazienti mostrava richiedere maggiori risorse per la comparsa di resistenza ai diuretici, tra cui infusione continua di diuretici dell'ansa, ventilazione non invasiva a pressione positiva (CPAP), monitoraggio continuo con monitor multiparametrici, uso di farmaci vasoattivi (es. dopamina).

Ciò che è emerso dai pazienti deceduti è che i valori di funzione emuntoria progressivamente peggioravano, giungendo a quadri clinici di insufficienza renale anche molto grave (in un paziente l'azotemia giungeva a 247 mg/dl e la creatinina a 7,09 mg/dl), con conseguente ritenzione acuta di urine, incapacità a determinare deficit negativo di acqua, anche con dosaggi elevati di diuretici, fino a giungere all'exitus.

Se quanto osservato sia da attribuire alla malattia cardiaca di base, alla terapia diuretica o a entrambe è ancora da stabilire.

L'analisi della escrezione frazionale del sodio ha però permesso di osservare che lo stato volemico di tali pazienti indicava una contrazione emuntoria su base prerenale. Ciò sembrerebbe in contrasto con l'impiego di elevate dosi di diuretici ab inizio, anche a fronte di gravi deficit di funzione

contrattile ventricolare sinistra. Mentre è vero infatti che tre dei quattro pazienti partivano da valori di azotemia moderatamente al di sopra del limite di normalità, escludendo quindi un grave deficit emuntorio su base prerenale, la FeNa lo indicava chiaramente.

Grande limite di questo dato però è che è eseguibile solamente in terza giornata, poiché dal momento del ricovero la raccolta delle urine inizia, per economie di reparto, ad un orario prefissato della giornata. Tale limite si ripete, ovviamente, in qualsiasi reparto non intensivo. E ciò ne limita fortemente l'utilizzo clinico.

I diuretici vengono utilizzati in più del 90% dei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto. Nello studio ADHERE l'84% dei pazienti riceveva furosemide per via endovenosa, il 7% bumetanide, l'1% torasemide¹³².

I diuretici dell'ansa raggiungono il loro sito di azione attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva a livello del tubulo prossimale. Questi farmaci devono essere presenti a livello del tubulo renale per esercitare la loro azione.

La curva dose-risposta dei diuretici è sigmoide. Ciò significa che deve essere raggiunta una certa concentrazione del farmaco per ottenere effetti natriuretici. Malattie che ne possono modificare la concentrazione a livello tubulare, possono spostare la curva verso destra, con conseguente necessità di dosaggi maggiori del farmaco a parità di effetto.

In persone sane, la massima risposta della furosemide si ottiene quando ne vengono somministrati 40 mg in bolo ev. Questo comporta una escrezione

sodica da 200 a 250 mmol e la produzione di 3-4 litri di urina, in un periodo di circa 4 ore¹³⁴.

Qualsiasi aumento al di sopra di questo dosaggio non corrisponde ad una ulteriore natriuresi e pone il paziente di fronte ai rischi delle complicanze tipiche dei diuretici¹³³.

Qualsiasi malattia che riduce la filtrazione glomerulare o la secrezione attiva a livello tubulare, determina la necessità di dosi maggiori di farmaco per indurre natriuresi.

In pazienti con una clearance della creatinina minore di 15 ml/min, la quantità di diuretico secreto a livello tubulare scende al 10-20% di quello normalmente secreto nei pazienti sani¹³³. In pazienti con insufficienza renale severa e scompenso cardiaco grave, la dose massimale necessaria di furosemide va dai 160 mg ai 200 mg¹³⁵.

Ciò comporta un uso sovramassimale della terapia diuretica nel paziente con scompenso cardiaco e compromessa funzione renale determinando, spesso, la resistenza alla terapia diuretica stessa.

Secondo recenti acquisizioni la resistenza alla terapia diuretica non giustificerebbe una escalation nel dosaggio di questa terapia.

I fattori che contribuiscono alla resistenza diuretica sono:

a) l'aumentato tono simpatico che riduce l'escrezione di NaCl attraverso vari meccanismi: riduzione del flusso sanguigno renale, stimolazione del rilascio di renina, e il riassorbimento di NaCl¹³⁶.

b) la terapia diuretica stimola direttamente la secrezione reninica

inibendo l'uptake di NaCl a livello delle cellule della macula densa; a questo consegue una aumentata secrezione di angiotensina II e aldosterone¹³⁷.

c) i diuretici aumentano anche la quota di soluti che arrivano ai settori tubulari distali determinando ipertrofia e iperplasie dell'epitelio tubulare¹³⁸. Prolungate esposizioni a questi farmaci porta ad un aumento del numero di cotrasportatori NaCl tiazido-sensibili¹³⁹. Questi cambiamenti spiegherebbero come mai, a livello del tubulo distale, si ha un aumentato riassorbimento sodico. Dall'altro lato la somministrazione di diuretici risparmiatori di potassio riducono il riassorbimento di sodio riducendo il numero di canali sodici aperti, mitigando gli adattamenti tubulari distali.

d) la terapia diuretica ha anche mostrato di determinare l'attivazione neuroormonale e del sistema RAA che sono entrambi deleteri per lo scompenso cardiaco stesso. L'AT-II è nota come causa di rimodellamento cardiaco, e l'aumento dell'aldosterone induce fibrosi del miocardio a apoptosi dei cardiomiociti¹⁴⁰. McCurley e collaboratori hanno ipotizzato che la furosemide possa accelerare la progressione della disfunzione ventricolare sinistra¹⁴¹.

e) la curva dose-risposta dei diuretici è sigmoidale: quando la dose raggiunge il livello soglia la diuresi aumenta fino a raggiungere un plateau. La somministrazione per via endovenosa di diuretico induce una vigorosa e pronta natriuresi correlata al contenuto corporeo di sodio¹⁴². La risposta fisiologica del rene è di mantenere l'omeostasi idroelettrolitica: in tal modo lo stesso dosaggio di diuretico produce una minore natriuresi e diuresi. Questo fenomeno, noto con il nome di "braking phenomenon", è correlato al riassorbimento di sodio a

livello del tubulo distale (ritenzione di sodio post-diuretica). Questo fenomeno è stato descritto per spiegare la ridotta efficacia dei diuretici dopo la dose iniziale o dopo prolungate somministrazioni endovenose durante l'ospedalizzazione. È stato inoltre dimostrato che rimpiazzare le perdite di sodio (con soluzioni saline ipertoniche ad esempio) durante un periodo di natriuresi riduce questo meccanismo compensatorio e conseguentemente la resistenza diuretica¹⁴³⁻¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

Tutti i nostri pazienti ricevevano un adeguato apporto di sodio per via infusionale, in maniera da non sottostare a questo fenomeno. Pertanto la resistenza da noi riscontrata dovrebbe almeno escludere il “braking phenomenon”. Inoltre alla terapia con diuretici dell'ansa, veniva associata terapia con diuretici risparmiatori di potassio, in modo da bilanciare l'eccesso di sodio presentato all'epitelio del tubulo distale, oltre a ridurre gli effetti avversi determinati dall'iperaldosteronismo che normalmente si instaura durante lo scompenso cardiaco da un lato e per la deplezione di volume dall'altro.

Questo avviene comunemente nel trattamento dei pazienti con scompenso. Si può pertanto ipotizzare che altri meccanismi siano maggiormente determinanti per giungere a resistenza alla terapia diuretica con conseguente necessità di dosi crescenti del farmaco per ottenere una diuresi efficace, talvolta senza beneficio.

Avendo quindi rilevato che, anche nel nostro piccolo campione, alla massima contrazione della funzione emuntoria corrispondeva una peggior prognosi, come confermato dalla letteratura possiamo fare alcuni suggerimenti:

- Proscrivere la terapia diuretica nello scompenso cardiaco acuto quando

questo viene trattato in fase preospedaliera o quando non sia ancora nota la funzione renale, la concentrazione elettrolitica e lo stato volêmico del paziente;

- Suggestire un più largo studio in cui confrontare gli effetti della terapia, come indicato dalle più recenti linee guida per il trattamento dello scompenso, versus una strategia terapeutica che escluda l'uso dei diuretici. Questi due gruppi di pazienti dovrebbero essere arruolati a partire dal sistema 118, passando per i Pronto Soccorso, fino alla Medicina di Urgenza.

Bibliografia

- [1] Givertz, MM, WS, Colucci and E. Braunwald, Aspetti clinici dell'insufficienza cardiaca; edema polmonare, scompenso ad alta gittata, in Malattie del cuore di Braunwald: trattato di medicina cardiovascolare, D.P. Zipes Editor. 2007. p. 539-568
- [2] Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e - Part Nine: Disorders of the Cardiovascular System - Chapter 227. Heart Failure and Cor Pulmonale - <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aid=2902061>
- [3] Ministero della salute - Analisi dei ricoveri per insufficienza cardiaca in Italia. Anni 2001 – 2003
- [4] Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005;293:572-580.
- [5] Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000;35:681-689.
- [6] Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, et al. Renal Function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation 2000;102:203-210.
- [7] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130:461-470.
- [8] Manyunath G., Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001;10:785-792.
- [9] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure Circulation 2006;113:671-678.
- [10] Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM,

Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.

[11] National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:Suppl 1:S1-S266.

[12] F.A.McAlister, J.Ezekowitz, M.Tonelli, P.W.Armstrong Renal Insufficiency and Heart Failure:Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. - *Circulation*.2004;109:1004-1009.

[13] Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-141.

[14] Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: What is clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.

[15] De Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, Clark AL, Cleland JGF.

Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart Journal* 2006;27,569-581.

[16] Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD,

Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA.

Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.

[17] Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80.

[18] Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart*

J 2002;144:1003-11.

[19] Shlipak MG. Pharmacotherapy of heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:917-24.

[20] McCullough Why is Chronic Kidney Disease the “Spoiler” for Cardiovascular Outcomes?” *J Am Coll Cardiol.* 2003;5:725-728.

[21] National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kid Dis* 2002;2 Suppl 1:S46–75.

[22] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141:929-937.

[23] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin CP, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. The Mayo Clinic Quadratic equation improves the prediction of GFR in diabetic subjects *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):813-818.

[24] Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2004 Apr 1;116(7):466-73.

[25] Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004;9:195–201.

[26] Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med.* 1966;65:1287–1299.

[27] Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577–585.

[28] Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl.* 1997;59(suppl):S57–S61.

[29] Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:248–254.

[30] Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, et al. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1986;77:1441–1452.

- [31] Ichikawa I, Ferrone RA, Duchin KL, et al. Relative contribution of vasopressin and angiotensin II to the altered renal microcirculatory dynamics in two-kidney Goldblatt hypertension. *Circ Res*. 1983;53:592–602.
- [32] Miller WL, Redfield MM, Burnett JC Jr. Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest*. 1989;83:317–320.
- [33] Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:2–26.
- [34] Shayakul C, Steel A, Hediger MA. Molecular cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter of rat kidney collecting ducts. *J Clin Invest*. 1996;98:2580–2587.
- [35] Bankir LT, Trinh-Trang-Tan MM. Renal urea transporters. Direct and indirect regulation by vasopressin. *Exp Physiol*. 2000;85(suppl):243S–252S.
- [36] Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. - Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. - *Ann Intern Med*. 1985 Jul;103(1):1-6.
- [37] Donlan SM, Quattromani E, Pang PS, Gheorghiade M. Therapy for acute heart failure syndromes. *Caurrent Cardiology Reports* 2009, 11:192-201
- [38] Beltrame JF, Zeitz CJ, Unger SA, Brennan RJ, Hunt A, Moran JL, Horowitz JD. - Nitrate therapy is an alternative to furosemide/morphine therapy in the management of acute cardiogenic pulmonary edema. - *J Card Fail*. 1998 Dec;4(4):271-9.
- [39] Northridge D: Furosemide or nitrates for acute heart failure? *Lancet* 1996; 347:667-8
- [40] Comparison of Nitroglycerin, Morphine and Furosemide in Treatment of Presumed Pre-Hospital Pulmonary Edema. – Jerome R. Hoffman, M. D.; and Susan Reynolds, Ph. D., M. D. - *Chest*. 1987 Oct;92(4):586-93.
- [41] Nelson G, Silke B, Ahuja R, Hussain M, Taylor S: Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acuute heart failure following myocardial infarction. *Lancet* 1983;1:730-33
- [42] Cooter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simoviitz A, Shahan O,

- Marghitay D, Koren M, Blant M, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A: Randomized trial of high dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. *Lancet* 1998; 351:389-93
- [43] Bussmann WD, Kaltenbach M. Sublingual nitroglycerin in the treatment of left ventricular failure and pulmonary edema. *Eur J Cardiol* 1976; 4:327-33
- [44] Bussmann WD, Schupp D. Effect of sublingual nitroglycerin in emergency treatment of severe pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1978; 41:931-6
- [45] Haber HL, Simeck CL, Bergin JD, et al. Bolus intravenous nitroglycerin predominantly reduces afterload in patients with severe congestive heart failure. *J Am Cardiol* 1993; 22:251-7.
- [46] Heart Failure Society of America: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006, 12:10-38
- [47] Levy P, Compton S, Welch R, et al: treatment of severe decompensated heart failure with high-dose.
- [48] Shin DD, Brandimarte F, De Luca L, et al.: Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2007, 99:S4-S23.
- [49] VernaS, Silke B, Hussain M, Nilson G, Reynolds G, Richmond A: First-line treatment of left ventricular failure complicating acute myocardial infarction: a randomized evaluation of immediate effects of diuretic, venodilator, arteriodilator, and positive inotropic drugs on left ventricular function. – *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10:38-46.
- [50] Schmieder RE, Messerli FH, deCarvalho JGR, et al. Immediate hemodynamic response to furosemide in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:55-9
- [51] Bertini G, Giglioli C, Biggeri A, Margheri M, Simonetti I, Sica ML, Russo L, Gensini G. Intravenous nitrates in the prehospital management of acute pulmonary edema. *Ann Emerg Med* October 1997;30:493-499
- [52] Hollemberg SM. Vasodilators in acute heart failure. *Heart Fail Rev* (2007) 12:143-147.
- [53] Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJC (1973) Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 288:1087-1090

- [54] Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S, Derakhshani M (2004) Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J J Cardiovasc Pharmacol Ther* 9(4):227-241.
- [55] Sharon A et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1754-5.
- [56] Barnett JC, Zink KM, Touchon RC. Sublingual captopril in the treatment of acute heart failure. *Curr Ther Res* 1991;49:274-81.
- [57] Brater DC: Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998, 339:387-395
- [58] R H Rumble and K Morgan - Longitudinal trends in prescribing for elderly patients: two surveys four years apart. - *Br J Gen Pract*. 1994 December; 44(389): 571–575.
- [59] M. L. BURR, S. KING, H. E. F. DAVIES and M. S. PATHY - THE EFFECTS OF DISCONTINUING LONG-TERM DIURETIC THERAPY IN THE ELDERLY - Age and Ageing Volume 6, Issue 1, Pp. 38-45
- [60] Allison DH: Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999, 19:581-597.
- [61] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study investigation. *N Engl J Med* 1999, 341:709-717.
- [62] Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al.: Diuretic and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999, 100:1311-1315
- [63] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005, 112:e154-e235.

- [64] Kiely J, Kelly DT, Taylor DR, Pitt B - The role of furosemide in the treatment of left ventricular dysfunction associated with acute myocardial infarction - *Circulation*. 1973 Sep;48(3):581-7.
- [65] Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. - Biddle TL, Yu PN. - *Am J Cardiol*. 1979 Jan;43(1):86-90.
- [66] D. J. W. van Kraaij, R. W. M. M. Jansen, F. W. J. Gribnau - Loop diuretics in patients aged 75 years or older: general practitioners' assessment of indications and possibilities for withdrawal *European Journal of Clinical Pharmacology* Volume 54, Number 4, 323-327
- [67] Dave J. W. Van Kraaij et al - Prescription patterns of diuretics in Dutch community-dwelling elderly patients - *British Journal of Clinical Pharmacology* Volume 46, Issue 4, pages 403–407, October 1998
- [68] J. WILLIAMSON and JOAN M. CHOPIN - ADVERSE REACTIONS TO PRESCRIBED DRUGS IN THE ELDERLY: A MULTICENTRE INVESTIGATION - *Age and Ageing* Volume9, Issue2 Pp. 73-80
- [69] Morrison RT - Edema and principles of diuretic use. - *Med Clin North Am*. 1997 May;81(3):689-704.
- [70] J.A. Wilson, D. Thompson, W.J. MacLennan, I. Marshall - Stasis Oedema in the Elderly: Are Diuretics Necessary? - *Gerontology* 1991;37:289-292
- [71] Doucert J Chassagne P, Trivalle C et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a perspective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44; 944-8.
- [72] Mattu A. Cardiogenic pulmonary edema. *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary, and Renal Investigational Drugs* 2000;2:9-16.
- [73] Gammage M. Treatment of acute pulmonary oedema: diuresis or vasodilatation? *Lancet* 1998;351:382-3
- [74] Figueras J, Weil MH. Blood volume prior to and following treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation* 1978;57:349-55
- [75] Ikram H, Chan W, Espiner EA, et al. Haemodynamic and hormone responses to acute and

chronic furosemide therapy in congestive heart failure. Clin Sci 1980;59:443-9

[76] Figueras J, Weil MH. Hypovolemia and hypotension complicating management of acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1979;44:1349-55.

[77] Henning RJ, Weil MH. Effect of afterload reduction on plasma volume during acute heart failure. Am J Cardiol 1978;42:823-7.

[78] Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide on haemodynamic and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. Am J Cardiol 1979;43:86-90.

[79] Dormans TPJ, Pickkers P, Russel FGM, et al. Vascular effects of loop diuretics. Cardiovasc Res 1996;32:988-97.

[80] Mukherjee SK, Katz MA, Michael UF, et al. Mechanism of hemodynamic actions of furosemide: differentiation of vascular and renal effects on blood pressure in functionally anephric hypertensive patients. Am Heart J 1981;101:313-8

[81] Pickkers P, Dormans TP, Russel FG et al. Direct vasoactivity of frusemide. Lancet 1996;347:1338-9

[82] Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. Circulation 1997;96:1847-52

[83] Gehm L, Propp DA. Pulmonary edema in the renal failure patient. Am J Emerg Med 1989;7:336-9

[84] Kraus PA, Lipman J, Becker PJ. Acute preload effects of furosemide. Chest 1990;98:124-8.

[85] Mond H, Hunt D, Sloman G. Haemodynamic effects of frusemide in patient suspected of having acute myocardial infarction. Br Heart J 1974;43:44-53.

[86] Nishimura N, Kanbe N. The renal and hemodynamic effects of furosemide in acute myocardial infarction. Crit Care Med 1981;9:829-32

[87] Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Ann Intern Med 1985;103:1-6

[88] Kubo SH, Clark M, Laragh JH, et al. Identification of normal neurohormonal activity in mild congestive heart failure and stimulating effect of upright posture and diuretics. Am J

Cardiol 1987;60:1322-8.

[89] Mattu A., Matinez J., Kelly B.: Modern management of cardiogenic pulmonary edema. – Emerg Med Clin N Am 23 (2005) 1105-1125

[90] Fromm RE Jr, Varon J, Gibbs LR. Congestive heart failure and pulmonary edema for the emergency physician. J Emerg Med 1995; 13:71-87

[91] Mattu A, Sharma S, Perkins AM, et al. Pulmonary edema, cardiogenic. eMedicine Journal 2002; 3(2): <http://www.emedicine.com/med/topic1955.htm>.

[92] The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema - LA Vismara, DM Leaman and R Zelis - Circulation, Vol 54, 335-337, 1976.

[93] Zelis R, Mansour EJ, Capone RJ, et al. The cardiovascular effects of morphine. The peripheral capacitance and resistance vessels in human subjects. J Clin Invest 1974; 54:1247-58

[94] Lappas DG, Geha D, Fisher JE et al. Filling pressures of the heart and pulmonary circulation of the patient with coronary heart disease after large intravenous doses of morphine. Anesthesiology 1975; 42:153-9.

[95] Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, et al. Effects of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. Am J Emerg Med 1999;17:571-4.

[96] Annane D, Bellissat E, Pussare E, et al. Placebo controlled, randomized, double-blind study of intravenous enalaprilat efficacy and safety in acute cardiogenic pulmonary edema. Circulation 1996;94:1316-24

[97] Southall JC, Bissel DM, Burton JH, et al. ACE inhibitors in acutely decompensated congestive heart failure. Acad Emerg Med 2004;11:503

[98] Tohmo H, Karanko M, Korpilathi K. Haemodynamic effects of enalaprilat and preload in acute severe heart failure complicating myocardial infarction. Eur Heart J 1994;15:523-7.

[99] Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. Heart Fail Rev 2004;9:195–201.

[100] Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am

Coll Cardiol. 2004;43:61–67.

[101] Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative – C. Ronco; P. McCullough et al. *Eur Heart J*. 2010 March; 31(6): 703–711.

[102] Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo. Cardiorenal syndrome. 2008;52:1527-1539.

[103] Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. 2008;34:957-962.

[104] Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative – C. Ronco; P. McCullough et al. *Eur Heart J*. 2010 March; 31(6): 703–711.

[105] Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, Otten RF, LaBounty TM, Emery MS, Eagle KA, Froehlich J. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. 2007;99:939-942.

[106] Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, Moye L, Pfeffer MA, Solomon SD. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. 2006;17:2886-2891.

[107] Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction *Am Heart J* 2005;150:330-337.

[108] Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly *Chest* 2001;119:807-810.

[109] Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome *Crit Care Med* 2008;36:S75-S88.

[110] Guyton A. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension* 1990;16:725–30.

[111] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J*. 2005;26:11-17.

[112] Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155–9.

- [113] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91:1127–34.
- [114] Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37–44.
- [115] Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Fisiologia Medica*. Undicesima Edizione. Masson, 2006; pagg. 209-210.
- [116] Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 1986;78:1362–74.
- [117] Volpe M, Tritto Ch, DeLuca N, et al. Failure of atrial natriuretic factor to increase with saline load in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. *J Clin Invest* 1991;88:1481–9.
- [118] Binkley P, Nunziata E, Haas G, Nelson S, Cody R. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:464–72.
- [119] Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL, Kempf JS. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992;69:523–31.
- [120] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma and norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819–23.
- [121] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J*. 2005;26:11-17.
- [122] McKee et al – The Natural History of Congestive Heart Failure: the Framingham Study. - *N Engl J Med* 1971 Dec 23;285(26):1441-6
- [123] AA Elseber and MM Redfield – Approach to patients with heart failure and normal ejection fraction – *Mayo Clinic Proceedings* October 2001 vol. 76 no. 10 1047-1052
- [124] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 -

European Heart Journal (2008) 29, 2388–2442

[125] Burton David Rose & Theodore W. Post, 2001. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed., McGraw-Hill

[126] Dries DL, Exner DV, Domansi MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000;35:681-689

[127] Lappas DG, Geha D, Fisher JE et al. Filling pressures of the heart and pulmonary circulation of the patient with coronary heart disease after large intravenous doses of morphine. Anesthesiology 1975; 42:153-9

[128] Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al - High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. - J Card Fail. 2007 Aug;13(6):422-30.

[129] Yancy et al - Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database - Journal of the American College of Cardiology - Volume 47, Issue 1, 3 January 2006, Pages 76-84

[130] Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in- hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005;293:572-580.

[131] Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: What is clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? J Card Fail 2003;9:13-25.

[132] JOSEPH G. ABDALLAH,* ROBERT W. SCHRIER, et al - Loop Diuretic Infusion Increases Thiazide-Sensitive Na/Cl-Cotransporter Abundance: Role of Aldosterone - J Am Soc Nephrol 12: 1335–1341, 2001.

[133] Brater DC: Diuretic therapy. N Engl J Med 1998, 339:387-395

[134] Cleland JCF, Coletta A, Witte K: Practical Applications of intravenous diuretic therapy in

- decompensated heart failure. *Am J Med* 2006; 119(12 Suppl 1):S26-S36.
- [135] Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al: Comparision of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1987; 32:572-578
- [136] Petersen JS, DiBona GF. Effects of renal denervation on sodium balance and renal function during chronic furosemide administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:1103-9
- [137] Frolich JC, Hollifield JW, Dormois JC, et al. Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man. *Circ Res* 1976;39:447-52
- [138] Kaissling B, Stanton BA, Adaption of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am J Physiol* 1998;255(6 Pt 2):F1256-68
- [139] Kaissling B, Bachmann S, Kriz W. Structural adaption of the distal convolute tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol* 1985; 248(3 Pt 2):F374-81
- [140] Hirsch AT, Pinto YM, Schunkert H, Dzau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:22D-30D
- [141] McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1301-7
- [142] Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effect of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983;102:450-8
- [143] Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989;36:682-9
- [144] Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *Am J Health Sys Pharm* 2009;66:1635-40
- [145] Paterna S, Di Pasquale P, arrinello G, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997-2003